

Julia Olefinierungen

Alkensynthese über Heteroarylalkylsulfone mit Carbonylgruppen

von Carsten Ließmann

Inhaltsverzeichnis

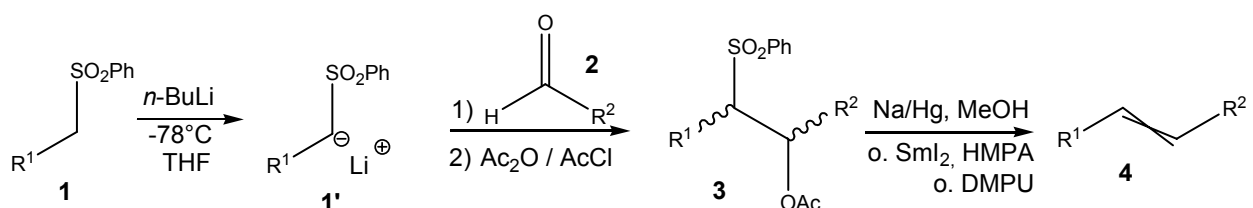
1) Einleitung.....	2
2) Geschichtliche Entwicklung – Die <i>klassische</i> Julia-Olefinierung.....	2
3) Die <i>modifizierte</i> Julia-Olefinierung.....	5
3.1) Heteroarylsulfone zur Alkensynthese.....	6
3.1.1) Benzothiazol-2-yl-sulfone.....	6
3.1.2) Pyridin-2-yl-sulfone.....	12
3.1.3) 1-Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl-sulfone.....	14
3.1.4) 1- <i>tert</i> -Butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl-sulfone.....	16
3.1.5) Synthese von heterocyclischen Sulfonen.....	17
4) Anwendung und Ausblick.....	18
5) Zusammenfassung.....	20
6) Anhang.....	21
7) Abkürzungsverzeichnis.....	22
8) Literaturverzeichnis.....	22

1) Einleitung

In der Naturstoffsynthese sind, wegen der hohen Komplexität der Naturstoffe, Reaktionen nötig, welche nicht nur hoch regio- und stereoselektiv, sondern auch kompatibel mit weiteren benötigten funktionellen Gruppen sind. Reaktionen, die zudem noch imstande sind, vielschichtige Fragmente miteinander zu verknüpfen sind sehr gesucht. Die effektivsten und allgemein verwendungsfähigsten Reaktionen in der Alkensynthese sind jene, bei denen direkte Olefinierung von Carbonylen stattfindet. Die (modifizierte) Julia-Olefinierung stellt hierbei eine Möglichkeit dar, metallierte Heteroarylsulfone mit Carbonylen hoch stereoselektiv zu Alkenen zu kondensieren.

2) Geschichtliche Entwicklung – Die *klassische* Julia-Olefinierung

Die *klassische* Julia-Olefinierung (auch als Julia-Lythgoe-Olefinierung bekannt) wurde vor ungefähr 30 Jahren von Marc Julia und Jean-Marc Paris entdeckt und später von Basil Lythgoe und Philip J. Kocienski signifikant weiterentwickelt. Sie fand seitdem Anwendung in vielen Totalsynthesen von Naturstoffen und hat sich seit den achtziger Jahren zu einer der wichtigsten Olefinsynthesen entwickelt. Da es sich bei der *klassischen* Julia-Olefinierung jedoch um eine mehrstufige Reaktion handelt, ist diese relativ mühselig.



Schema 2.1 Reaktionsgleichung der klassischen Julia-Olefinierung

Die klassische Julia-Olefinierung ist im allgemeinen hoch stereoselektiv und favorisiert *trans*-Alkene. Hierbei werden Phenylsulfone **1** zum Lithiumsalz **1'** deprotoniert, welches an einen Aldehyd **2** zum β -Alkoxysulfon addiert. Dieses wird zum β -Acyloxysulfon **3** acyliert, welches nach reduktiver Eliminierung mit Ein-Elektronen-Donoren das gewünschte Alken **4** liefert.

Die Geometrie der Alkene ist von der relativen Konformation des intermediären β -Acyloxysulfons **3** abhängig, die *trans*-Selektivität erhöht sich hierbei durch verstärkte Kettenverzweigung der Reste R^1 und R^2 .

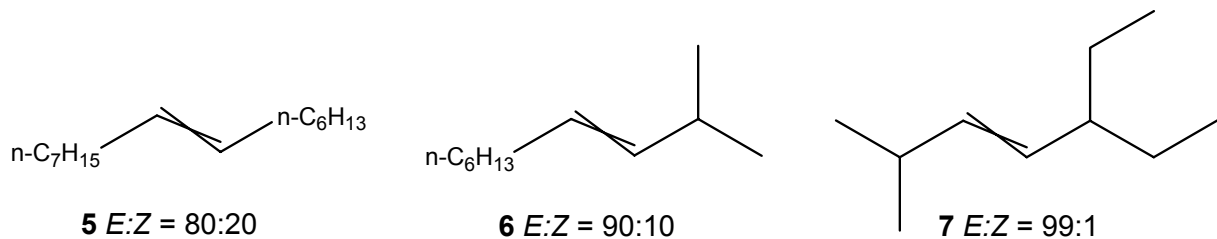
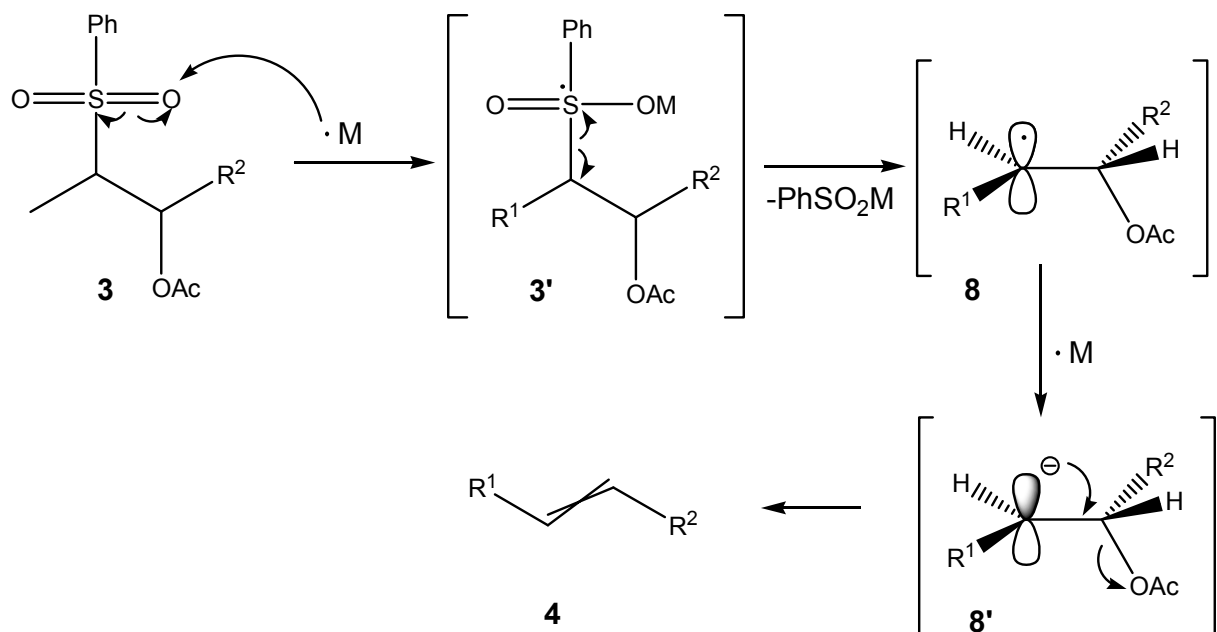


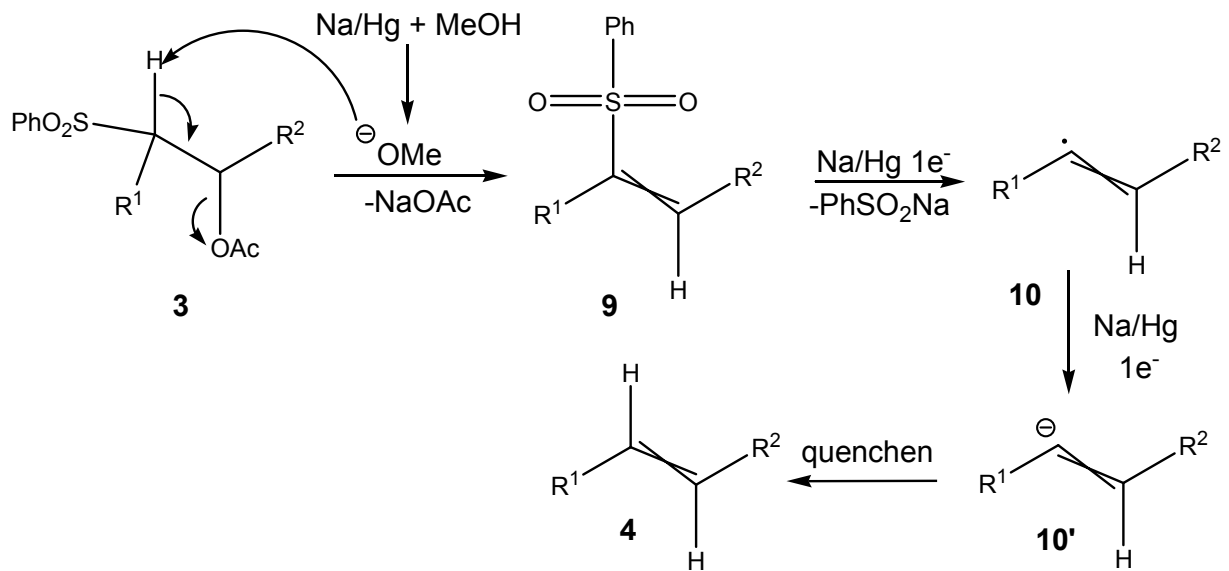
Abbildung 2.1 Stereochemischer Einfluß der Kettenverzweigung bei der klassischen Julia-Olefinierung

Die reduktive Eliminierung erfolgt je nach verwendetem Reduktionsmittel über einen unterschiedlichen Mechanismus. Die Reduktion mit Samariumdiodid verläuft über eine klassische radikalische Zwischenstufe **8**.



Schema 2.2 Mechanismus der reduktiven Eliminierung mit Samariumdiodid

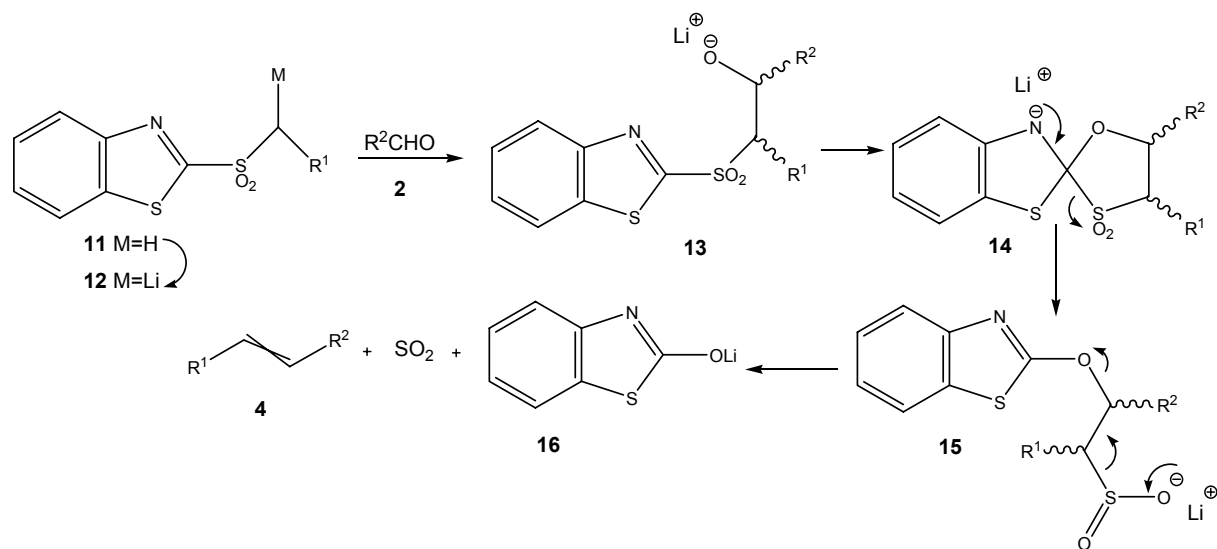
Für die Reduktion mit Natrium-Quecksilber-Amalgam wurde zunächst der gleiche Mechanismus vorgeschlagen. Untersuchungen von Keck mit Deuteriummarkierungen haben jedoch gezeigt, daß dies nicht der Fall ist, sondern daß der Mechanismus über ein Vinyl-Radikal-Intermediat **10** verläuft.



Schema 2.2 Mechanismus der reductiven Eliminierung mit Natrium-Quecksilber-Amalgam

3) Die modifizierte Julia-Olefinierung

Marc Julias Bruder, Sylvestre Julia, gelang es schließlich, eine einstufige Variante der klassischen Julia-Olefinierung zu entwickeln. Bei dieser, als modifizierte Julia-Olefinierung bekannten, Reaktion wird das Phenylsulfon **1** aus der klassischen Julia-Olefinierung durch Heteroarylsulfone wie z.B. **11** ersetzt.



Schema 3.1 Die modifizierte Julia-Olefinierung mit einem Benzothiazol-Reagenz

Wie bei der klassischen Julia-Olefinierung wird auch hier die Reaktion durch Deprotonierung an der α -Position, hier zum Heteroarylsulfon, zum Lithiumsalz **12** begonnen. Es folgt eine Addition des Aldehyds **2** zum sehr instabilen β -Alkoxysulfon **13**. Dieses kann nun durch einen intramolekularen Ringschluß über eine Smiles-Umlagerung (siehe Anhang **Schema 6.1**) mit der elektrophilen iminähnlichen Komponente des Heterorings des Benzothiazols zum Spiro-Intermediat **14** reagieren. Die im Vergleich zur klassischen Julia-Olefinierung veränderte Reaktivität wird durch diese iminähnliche Komponente verursacht. Durch Ringöffnung bildet sich das Sulfinatsalz **15**, welches spontan Schwefeldioxid und Lithiumbenzothiazol-2-olat **16** eliminiert und damit direkt das gewünschte Alken liefert.

3.1) Heteroarylsulfone zur Alkensynthese

Vier verschiedene aktivierende heterocyclische Reste für die modifizierte Julia-Olefinierung, jeweils mit unterschiedlichen nützlichen Stereoselektivitäten, wurden beschrieben und sind im folgenden einzeln näher erläutert. Es existieren noch eine Reihe weiterer heterocyclischer Sulfone, welche für die Julia-Olefinierung genutzt werden können, die hier beschriebenen sind jedoch die wichtigsten, weshalb an dieser Stelle nicht weiter auf andere eingegangen werden soll.

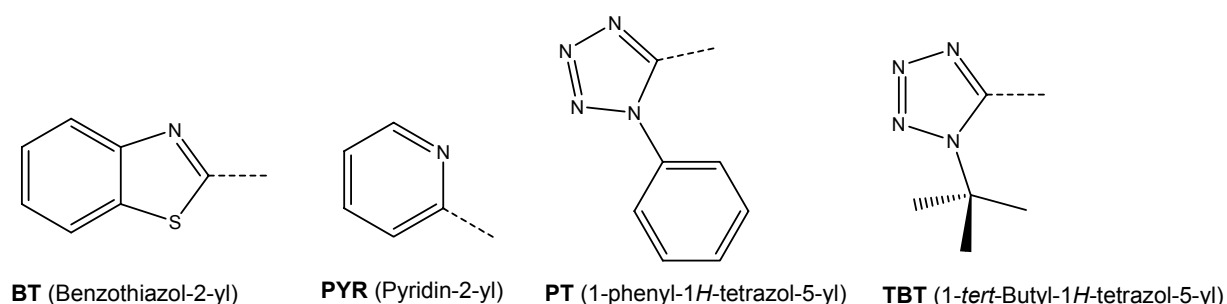
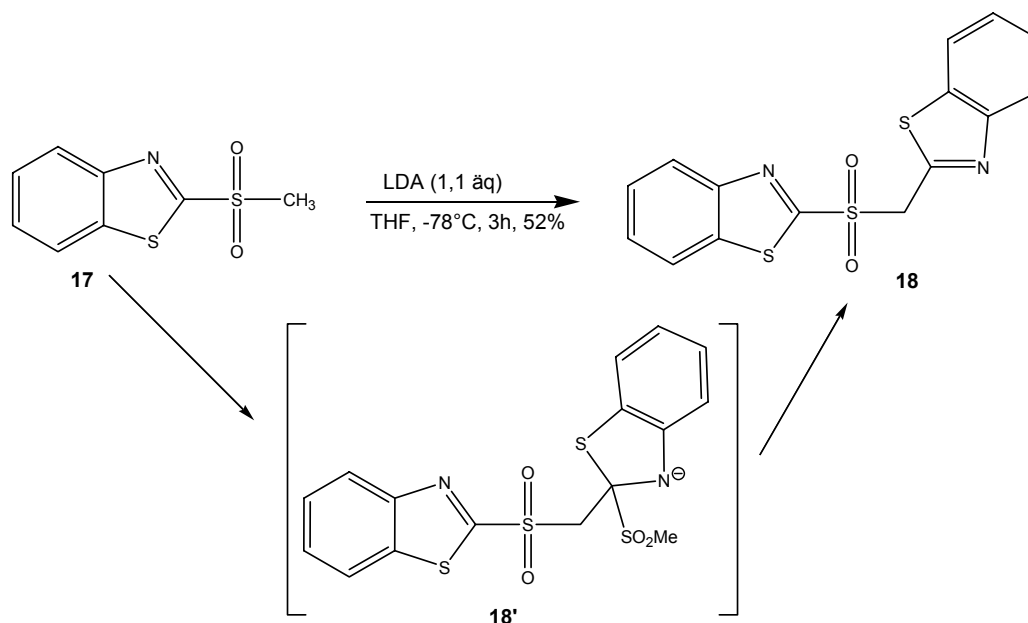


Abbildung 3.1 Heteroarylreste für die modifizierte Julia-Olefinierung

3.1.1) Benzothiazol-2-yl-sulfone

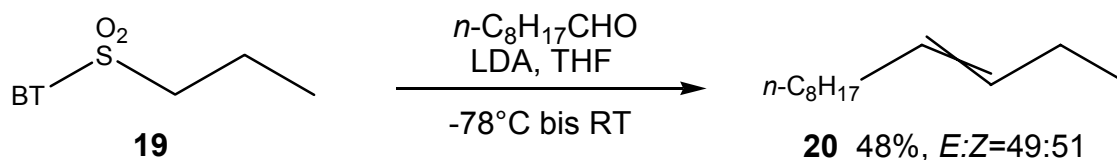
BT-Sulfone neigen grundsätzlich zu nukleophilen Angriffen am C2-Kohlenstoff und beteiligen sich bereitwillig an Reaktionen, welche eine *ipso*-Substitution mit Verlust der Sulfinat-Abgangsgruppe zur Folge haben. Soll die *ipso*-Substitution vermieden werden, muß die Deprotonierung mit einer nicht nukleophilen Base (z.B. LDA) erfolgen. Diese Donor-Akzeptor-Eigenschaft kann zur Eigenkondensation führen, ein großes Problem besonders bei sterisch ungehinderten Sulfonen (siehe **Schema 3.2**).

Durch die sogenannte Barbier-Reaktionsbedingung kann dieses Verhalten vermindert werden. Hierbei wird die Base zu der bereits vermischten Vorlage aus Sulfon und Aldehyd gegeben, so daß das Sulfon *in situ* deprotoniert wird und somit eine Konkurrenzreaktion zwischen anschließender Addition des Aldehyds und der Eigenkondensation stattfindet.



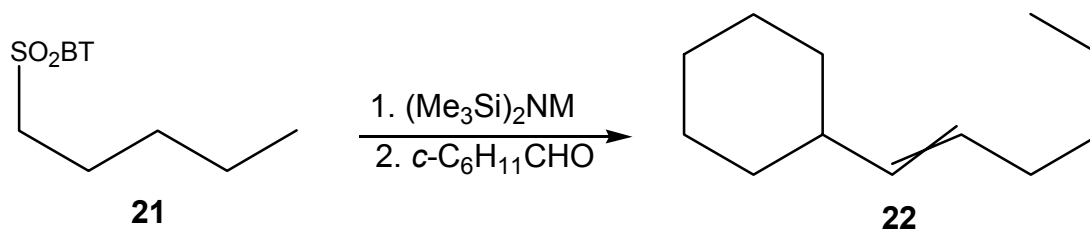
Schema 3.2 ipso-Substitution / Eigenkondensation bei BT-Sulfonen

Der grundsätzliche stereochemische Verlauf der BT-Variante der modifizierten Julia-Olefinierung ist substratkontrolliert, die Reaktionsbedingungen können jedoch auch einen gewissen Einfluß haben. Folgende Reaktion wurde unter Barbierbedingungen in THF mit LDA geführt.



Schema 3.3 Einfaches Beispiel der BT-Variante

Unter den gewählten Reaktionsbedingungen reagierten einfache metallierte Alkyl-BT-Sulfone mit gesättigten aliphatischen Aldehyden zu nichtkonjugierten 1,2-disubstituierten Alkenen mit schwacher bzw. keiner stereochemischen Bevorzugung. Weiterführende Studien haben gezeigt, daß die Stereoselektivität bei solchen Reaktionen sehr stark von der Polarität des Lösungsmittels abhängig sein kann, wie bei der folgenden Reaktion von metalliertem 2-(Pentylsulfonyl)benzothiazol **21** und Cyclohexancarbaldehyd gezeigt.



Schema 3.4 Reaktionsführung zu **Tabelle 3.1**

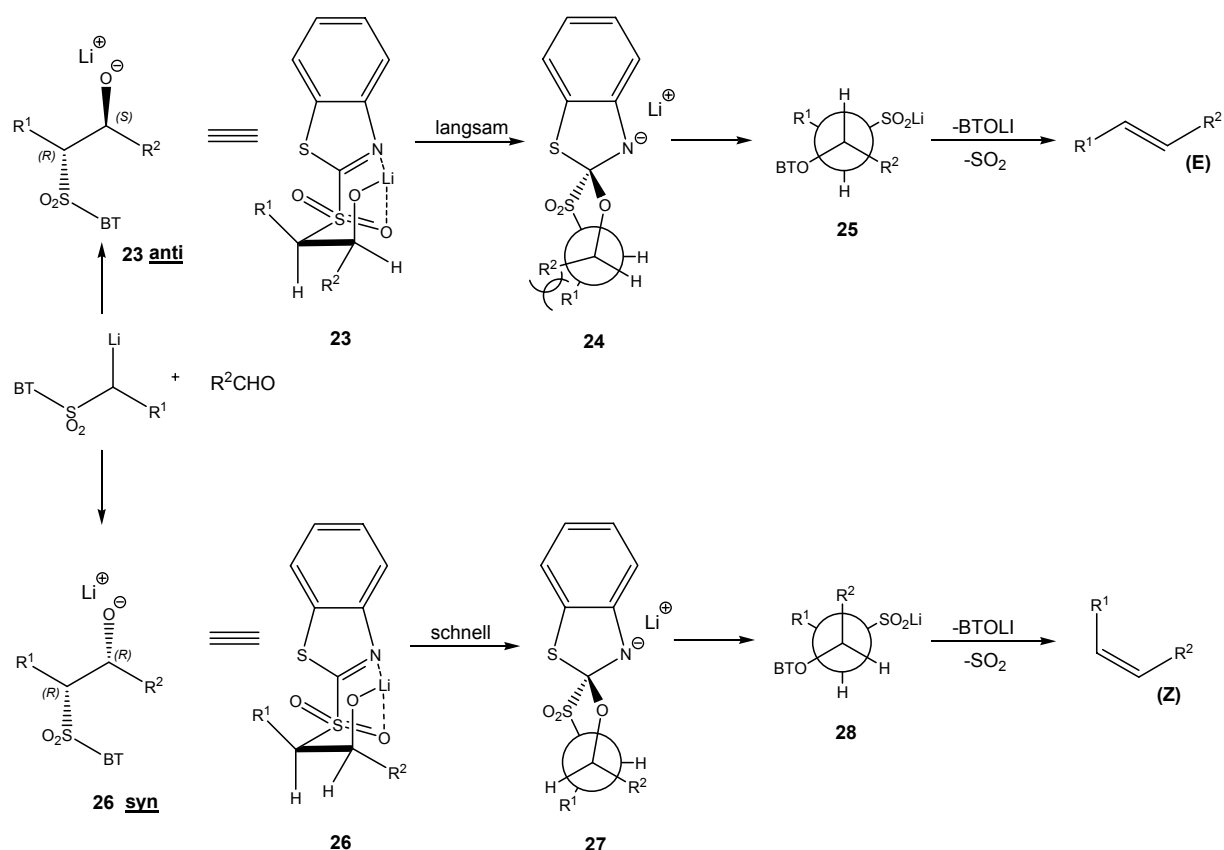
Tabelle 3.1 Lösungsmittel- und Baseneffekte bei der Reaktion aus **Schema 3.4**

<i>E</i> : <i>Z</i> (22)	Lösungsmittel			
	Toluol	Et ₂ O	THF	DME
M				
Li	50 : 50	49 : 51	66 : 34	70 : 30
Na	54 : 46	50 : 50	62 : 38	75 : 25
K	54 : 46	51 : 49	54 : 46	76 : 24

Unabhängigkeit der Stereoselektivität vom Basen-Gegenion wie in **Tabelle 3.1** zu sehen ist, ist jedoch kein allgemein gültiges Phänomen (vgl. **Tabelle 3.3** und **Schema 3.13**)

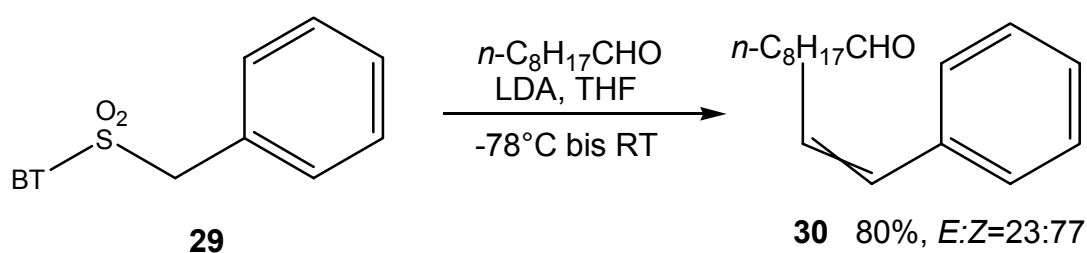
Untersuchungen der basischen Eliminierung an einfachen stereodefinierten β -Hydroxy-BT-sulfonen haben ergeben, daß β -Alkoxy-BT-sulfone (**23** und **26** mit R¹, R² = Alkyl) stereospezifisch über eine antiperiplanare Anordnung im letzten Eliminierungsschritt zu Olefinen zerfallen.

Das *anti*-Diastereomer **23** ergibt dabei ein (*E*)-Alken und das *syn*-Diastereomer **26** ein (*Z*)-Alken. Über diesen Mechanismus (**Schema 3.5**) läßt sich auch die enttäuschende Stereoselektivität in den obigen Reaktionen (**Schema 3.3** und **3.4**) erklären. Ausschlaggebend ist die schlechte Diastereoselektivität im vorausgehenden nukleophilen Angriff und die *E*:*Z*-Verhältnisse der Olefinprodukte **20** spiegeln das *syn*:*anti*-Verhältnis des intermediären β -Alkoxy-sulfons wieder.



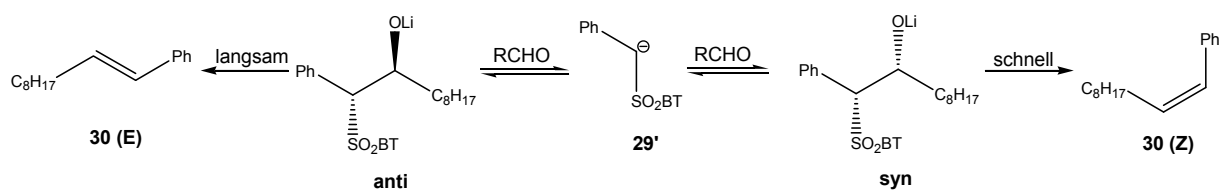
Schema 3.5 *Vermuteter Mechanismus der modifizierten Julia-Olefinierung*

Metallierte β,γ -ungesättigte BT-Sulfone **29** kondensieren mit unverzweigten, nicht-konjugierten, aliphatischen Aldehyden mit schwacher bis akzeptabler *cis*-Selektivität.



Schema 3.6 *cis-Stereoselektivität bei β,γ -ungesättigten BT-Sulfonaten*

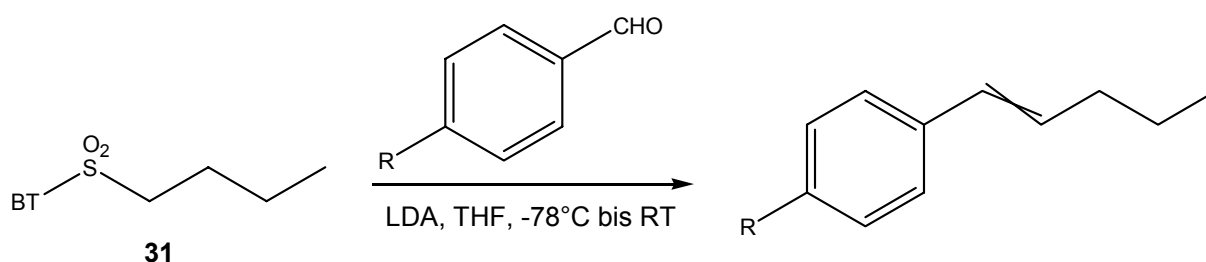
Unter diesen Umständen zerfallen die intermediären β -Alkoxy-BT-sulfone (z.B. **23** und **26** in **Schema 3.5** mit R^1 als ungesättigter Gruppe) nicht stereospezifisch in die Olefine. Der Mangel an stereospezifischer Genauigkeit des nukleophilen Angriffs begründet sich in einer Retroaddition in das resonanzstabilisierte α -metallierte Sulfon **29'** und die Carbonyl-Komponente mit anschließender erneuter Addition.



Schema 3.7 *Retroaddition-Addition bei BT-Sulfonen*

Mechanistisch lässt sich die Ausbalancierung zwischen intermediären *syn*- und *anti*- β -Alkoxyulfon-Diastereomeren über die energetische Barriere des gestaffelten/gauche Übergangszustandes des *anti*-Isomers **24** als Hürde bei der Smiles-Umlagerung erklären. Da dadurch bei (resonanz-) stabilisierten β -Alkoxyulfonen der Zerfall in die Edukte im Vergleich zur Abreaktion zum *trans*-Alken begünstigt ist (vgl. ÜZ bei stabilisierten Yliden bei der Wittig-Reaktion), werden somit mehr *cis*-Alkene gebildet.

Die synthetisch nützlichste Reaktion mit BT-Sulfonen nimmt die Generierung von konjugierten 1,2-disubstituierten (*E*)-Alkenen ein. Metallierte BT-Sulfone der meisten Strukturtypen reagieren mit α,β -ungesättigten Aldehyden (inklusive aromatischer Aldehyde) zu (*E*)-Olefinen mit hoher Stereoselektivität. Diese Reaktionen sind besonders erfolgreich zwischen einfachen Alkyl-BT-sulfonen und elektronenreichen konjugierten Aldehyden.



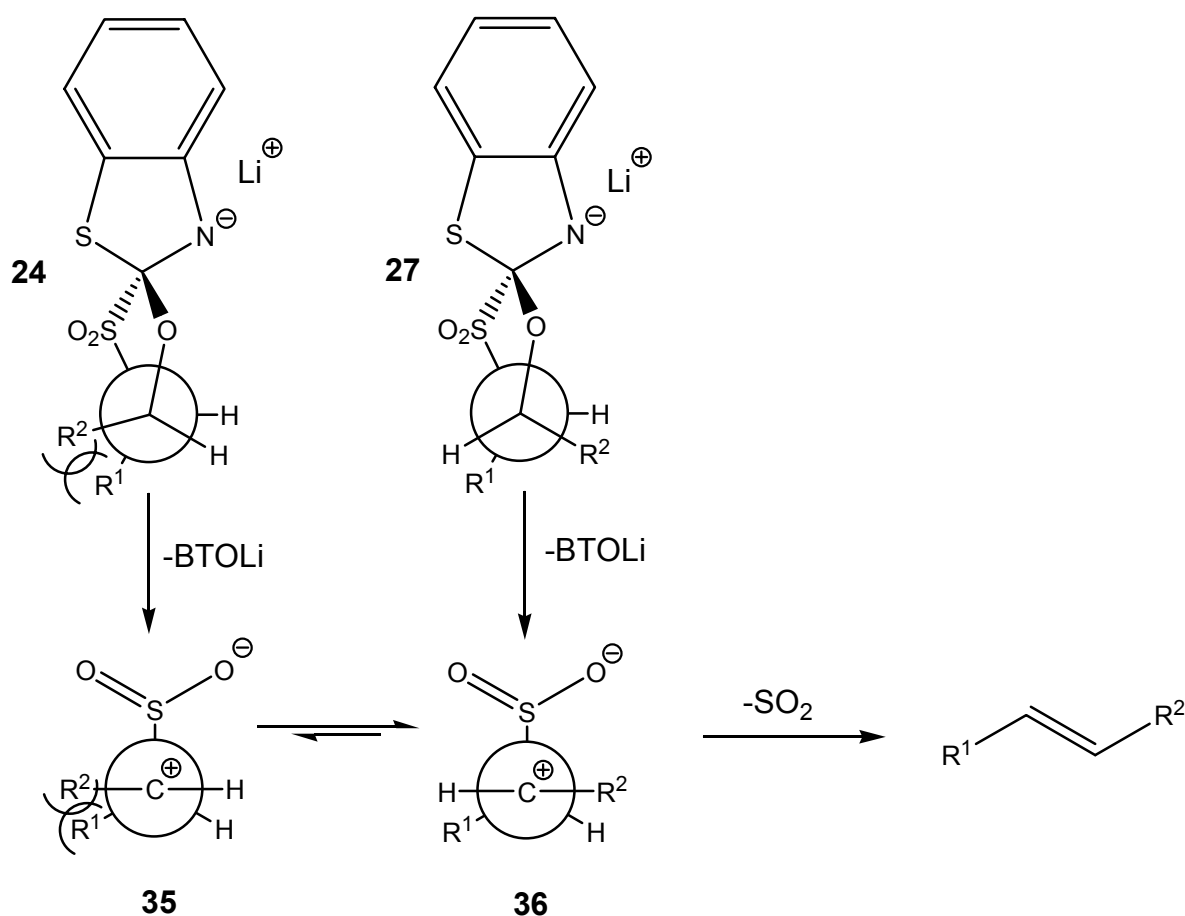
Schema 3.8 *Reaktionen von aliph. BT-Sulfonen mit arom./vinyl. Aldehyden*

Tabelle 3.2 *Auswirkungen verschiedener p-Substituenten in Schema 3.8*

Alken	R	Ausbeute	<i>E</i> : <i>Z</i>
32	OMe	95%	99:1
33	H	68%	94:6
34	Cl	51%	77:23

Deprotoniertes 2-(Butylsulfonyl)benzothiazol **31** wurde mit einer Reihe von *para*-substituierten Benzaldehyden olefiniert und ergab die erwartete Reihe von Styrol-Derivaten **32**, **33** und **34** mit annehmbarer bis exzellenter Stereoselektivität. Die Stereoselektivität erhöhte sich dabei mit steigender Elektronen-Donator-Eigenschaft des *para*-Substituentens.

β -Alkoxy-BT-sulfone, **23** und **26**, mit R^2 =vinyl/aryl zerfallen nicht stereoselektiv in die entsprechenden Olefine. Der Mangel an Stereospezifität bleibt hier auch erhalten, egal, ob es sich bei R^1 um einen Rest handelt, der einen Ausgleich zwischen den diastereomeren Alkoxiden begünstigen kann (vgl. **Schema 3.7**) oder nicht. Es wurde bewiesen, daß einige *syn*- β -Alkoxy-BT-sulfone mit R^2 =vinyl/aryl überwiegend in (*E*)-Olefine zerfallen. Es muß also einen direkten Reaktionsweg zur Transformation von *syn*- β -Alkoxy-BT-sulfonen **26** zu (*E*)-Olefinen für diese Reagenzien geben. Eine plausible Erklärung hierfür ist der direkte Verlust von Lithiumbenzothiazol-2-olat **16** aus den Spiro-Intermediaten **24** und **27** zu zwitterionischen Konformeren **35** und **36**.



Schema 3.9 Verlust von **16** aus Spiro-Intermediat zu zwitterionischer Zwischenstufe

Diese Zwitterionen können nun durch einfache Drehung ineinander überführt werden, wobei **36** begünstigt ist, da keine sterischen Wechselwirkungen zwischen R¹ und R² vorhanden sind, was nach Verlust von Schwefeldioxid zu den entsprechenden (*E*)-Alkenen führt. Ungesättigte Reste an R² führen zu Stabilisation der Carbenium-Ionen in **35** und **36** und ermöglichen daher diesen ungewöhnlichen Reaktionsweg.

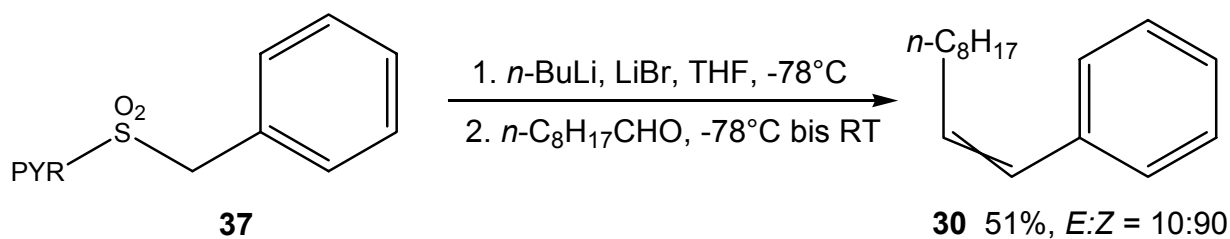
Die Kondensation von metallierten β,γ -ungesättigten BT-Sulfonen mit α,β -ungesättigten Aldehyden ergibt eine Mischung der oben beschriebenen Reaktionen und die Vorhersage von stereochemischen Ergebnissen wird schwierig.

3.1.2) Pyridin-2-yl-sulfone

PYR-Sulfone sind wesentlich weniger anfällig für *ipso*-Substitutionen als analoge BT-Sulfone und schlichte Derivate können einfach und sauber mit *n*-BuLi bei niedriger Temperatur deprotoniert werden. Der hierfür verantwortliche, verglichen mit BT-Sulfonen, Mangel an Elektrophilie des Pyridylnukleophils führt zu einer exzellenten Stabilität der deprotonierten PYR-Sulfone und Eigenkondensation und die damit verbundenen Probleme erübrigen sich. Es wurde sogar gefunden, daß metallierte PYR-Sulfone bei Raumtemperatur bis zu fünf Minuten stabil sein können.

PYR-Sulfone addieren an Aldehyde zu den erwarteten β -Alkoxy-PYR-sulfonen, welche, ohne oder mit kaum Stereoselektivität, zu β -Hydroxy-PYR-sulfonen hydrolysiert werden können. PYR-Sulfone geben allgemein, wegen der hohen Stabilität der metallierten PYR-Sulfone, geringere Ausbeuten an Alkenen als analoge BT-Sulfone.

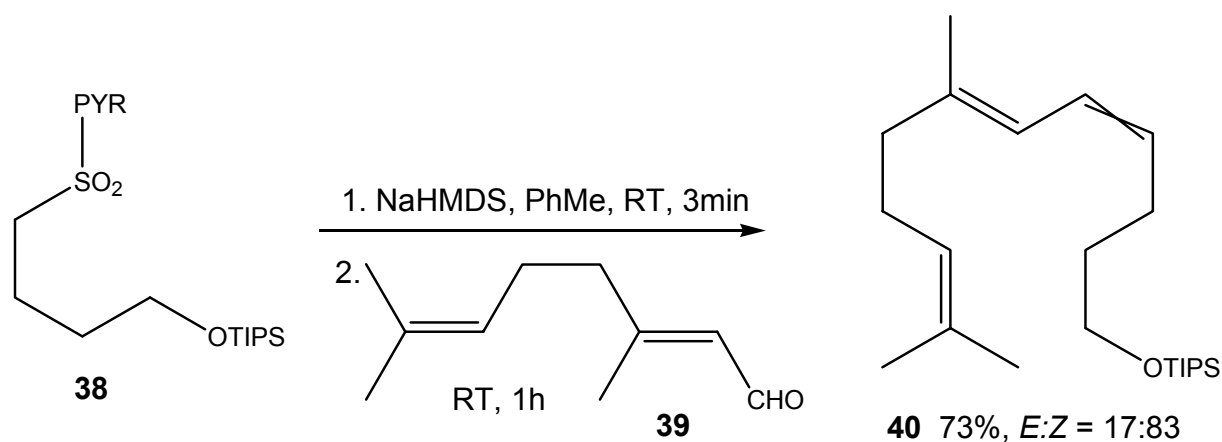
β,γ -ungesättigte PYR-Sulfone **37** ergeben höhere *cis*-Selektivität in Reaktionen mit Aldehyden als vergleichbare BT-Sulfone **29**.



Schema 3.10 Erhöhte *cis*-Selektivität bei PYR-Sulfonen (vgl. **Schema 3.6**)

Erklärbar ist dieser Befund über den gleichen Retroadditions-/Additionsmechanismus wie bei BT-Sulfonen. Ursprüngliche Diastereoselektivität bei der Aldehydaddition wird über die Stabilität der metallierten PYR-Sulfone und damit einhergehender Retroaddition aufgehoben und (*Z*)-Alkene aus den bereits bei den BT-Sulfonen beschriebenen Gründen bevorzugt.

Auch bei der Umsetzung von einfachen aliphatischen PYR-Sulfonen **38** mit α,β -ungesättigten Aldehyden **39** wurde hohe *cis*-Stereoselektivität festgestellt.



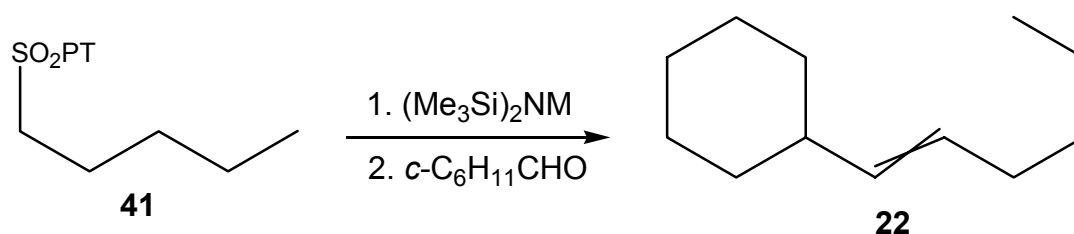
Schema 3.11 *cis*-Selektivität bei α,β -ungesättigten Aldehyden mit PYR-Sulfonen

Die Stereoselektivität ist also, im Vergleich zu analogen BT-Sulfonen, nahezu vollständig umgekehrt. Der hier zu Grunde liegende Mechanismus muß jedoch noch nachgewiesen werden. Beachtenswert ist hierbei besonders, daß die Reaktion vollständig bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann.

3.1.3) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl-sulfone

PT-Sulfone für die modifizierte Julia-Olefinierung wurden von P.J. Kocienski *et al.* 1998 entwickelt (daher ist diese Variante auch als Julia-Kocienski-Olefinierung bekannt) und stellen eine nützliche Alternative zu BT-Sulfonen in vielerlei Fällen dar. Die PT-Variante besitzt eine sehr hohe *trans*-Selektivität, auch in Abwesenheit von elektronischen oder sterischen Faktoren. Zudem weisen deprotonierte PT-Sulfone eine geringere Neigung zur Eigenkondensation als analoge BT-Sulfone auf.

Die *trans*-Selektivität von Reaktionen mit PT-Sulfonen zu schlichten nichtkonjugierten 1,2-disubstituierten Alkenen (z.B. **22**) erhöht sich mit steigender Polarität des Lösungsmittels und mit steigender Elektropositivität des Basengegenions.



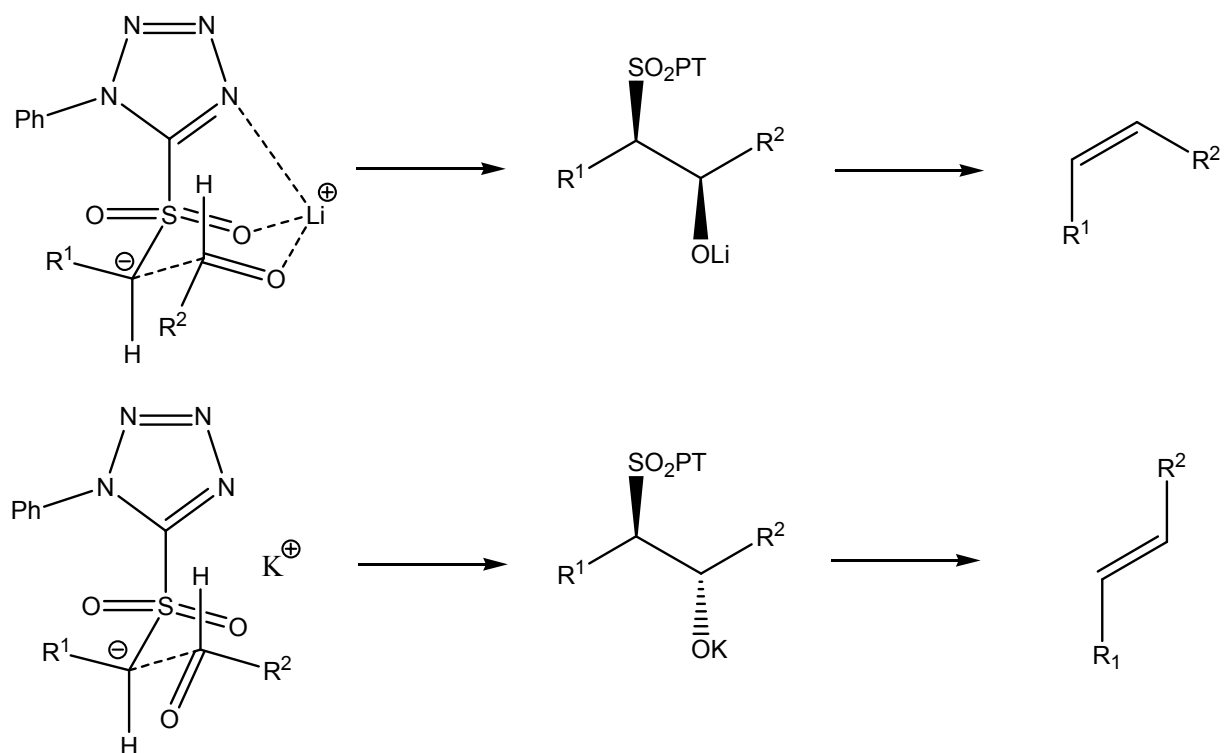
Schema 3.12 Reaktionsführung zu **Tabelle 3.3** (vgl. **Schema 3.4** und **Tabelle 3.1**)

Tabelle 3.3 Lösungsmittel- und Baseneffekte bei der Reaktion aus **Schema 3.12**

<i>E</i> : <i>Z</i> (22)	Lösungsmittel			
	Toluol	Et ₂ O	THF	DME
M				
Li	51 : 49	61 : 39	69 : 31	72 : 28
Na	65 : 35	65 : 35	73 : 27	89 : 11
K	77 : 23	89 : 11	97 : 3	99 : 1

Die Abhängigkeit vom Basengegenion ist über Chelateffekte erklärbar. Lithiumkationen können das β -Alkoxyintermediat komplexieren, so daß der Aldehydsauerstoff bei der Addition nach innen zeigt. Dies führt zu *syn*- β -Alkoxy sulfonen, welche stereoselektiv zu *cis*-Alkenen zerfallen. Dieser Effekt wird durch unpolare Lösungsmittel noch unterstützt, da bei ihnen daß Lösungsmittel den Sauerstoff nicht solvatisieren kann. Im umgekehrten Fall findet bei Kalium keine Komplexierung statt, und durch die Wahl eines polaren Lösungsmittels wird der

Aldehydsauerstoff durch Solvatation nach außen gedreht. Dies führt zu *anti*- β -Alkoxysulfonen, welche stereoselektiv zu *trans*-Alkenen zerfallen.



Schema 3.13 Stereokontrolle durch Lösungsmittel- und Gegenionenwahl

Kombination von 1,2-Dimethoxyethan (DME) als Lösungsmittel und Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) als Base liefert daher oft optimale Bedingungen zur Synthese von einfachen *trans*-Alkenen mit PT-Sulfonen. Die Stereoselektivität hierbei ist erstaunlich und im Gegensatz zur *klassischen* Julia-Olefinierung nicht wesentlich vom Grad der Kettenverzweigung abhängig (siehe **Abbildung 3.2**).

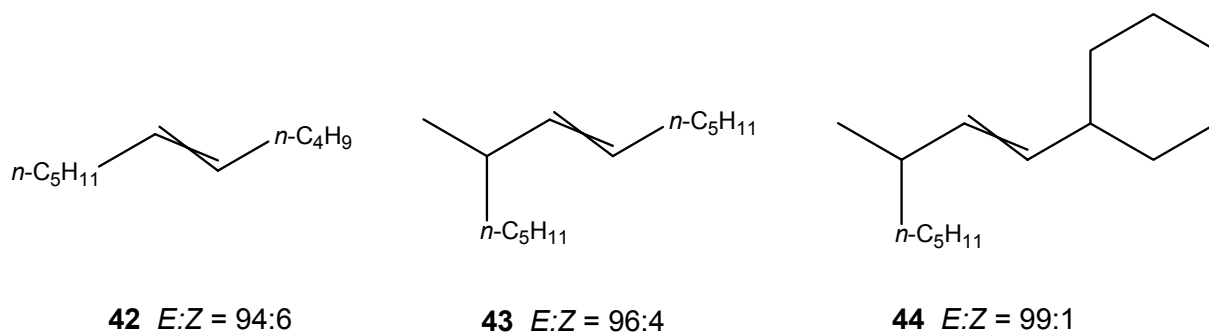
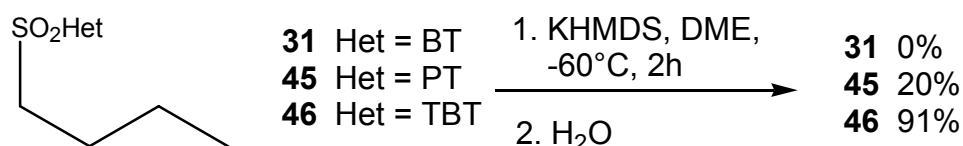


Abbildung 3.2 Abhängigkeit von *E*:*Z* von der Kettenverzweigung bei PT-Sulfonen (vgl. mit **Abbildung 2.1**)

Experimente zur Untersuchung des stereoselektiven Zerfalls von β -Alkoxy-PT-sulfonen haben ergeben, daß die *trans*-Selektivität das Resultat einer kinetisch kontrollierten diastereoselektiven Addition der einfachen Alkyl-PT-sulfone an die nichtkonjugierten Aldehyde zu *anti*- β -Alkoxy-sulfonen ist (sofern dies nicht durch oben beschriebene Lösungsmittel- und Basengegenioneneffekte aufgehoben wird).

3.1.4) 1-*tert*-Butyl-1*H*-tetrazol-5-yl-sulfone

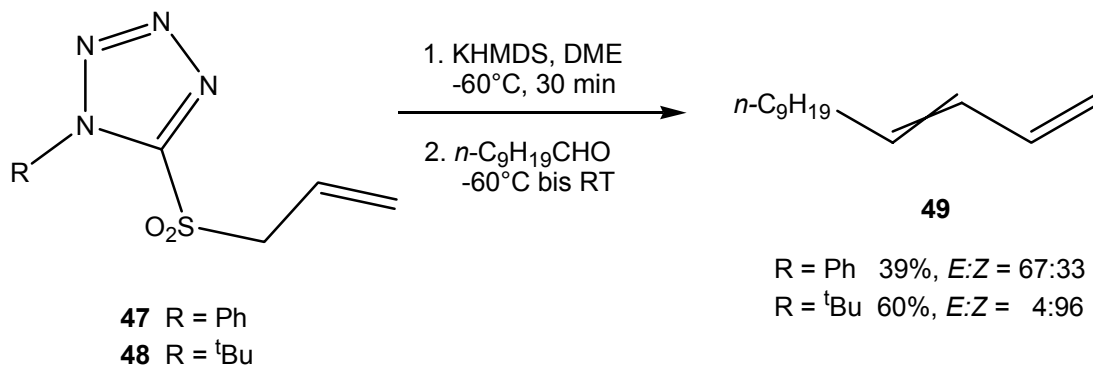
Die erhöhte Stabilität metallierter PT-Sulfone verglichen mit analogen metallierten BT-Sulfonen ist wahrscheinlich durch die Anwesenheit des 1-Phenyl-Rings zu erklären, da dieser den elektrophilen schwefeltragenden Kohlenstoff sterisch vor nukleophilen Angriffen abschirmen kann. Ersetzt man den Phenyl-Rest durch eine sterisch noch anspruchsvollere *tert*-Butyl-Gruppe wird die Stabilität des deprotonierten Sulfons noch weiter erhöht. Zum Vergleich wird eine Reihe von *n*-Butylheteroarylsulfonen **31**, **45** und **46** unter Standardbedingungen deprotoniert und zwei Stunden später der verbliebene Rest wieder hydrolysiert.



Schema 3.14 Stabilitätsvergleich deprotonierter Heteroarylsulfone

Für die verschiedenen Ergebnisse können Eigenkondensationsprozesse verantwortlich gemacht werden.

Die Synthese von nichtkonjugierten 1,2-disubstituierten Alkenen über TBT-Sulfone ist signifikant weniger *trans*-selektiv als mit analogen PT-Sulfonen. Metallierte allylische oder benzyllische TBT-Sulfone kondensieren mit Aldehyden zu konjugierten 1,2-disubstituierten (*Z*)-Alkenen mit vorzüglicher Stereoselektivität.



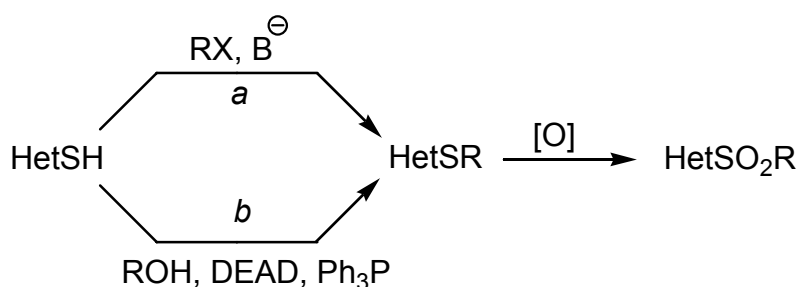
Schema 3.15 Vergleich von β,γ -ungesättigten PT- und TBT-Sulfonen

Der sterisch anspruchsvolle *tert*-Butyl-Rest unterstützt hierbei wahrscheinlich den Ausgleich zwischen den intermediären *syn*- und *anti*- β -Alkoxysulfonen durch Erhöhung der Energiebarriere bei der Smiles-Umlagerung, so daß, wenn Retroaddition möglich ist, hohe *cis*-Selektivität erreicht wird.

3.1.5) Synthese von heterocyclischen Sulfonen

Die intermediären heterocyclischen Sulfone, welche für die modifizierte Julia-Olefinierung benötigt werden, werden typischerweise durch eine zweistufige S-Alkylierungs/S-Oxidations-Sequenz aus den entsprechenden Thiolen hergestellt. Die Heteroarylthiol-Ausgangsstoffe sind kostengünstig, als geruchslose Feststoffe kommerziell erhältlich.

Die Alkylierung des Thiols kann auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden. Der erste ist eine klassische Umsetzung mit Alkylhalogeniden unter basischen Bedingungen (Weg *a*). Der alternative zweite Weg verläuft über eine Mitsunobu-Reaktion zwischen einem aliphatischen Alkohol und dem Heteroarylthiol (Weg *b*).



Schema 3.16 Synthesewege zu Darstellung von Heteroarylsulfonen

Weg *b* wurde in der Totalsynthese weit verbreitet angewandt, da die Reaktion unter sehr milden Bedingungen und in guten Ausbeuten abläuft.

Die anschließende Oxidation des Thioethers zum Sulfon kann je nach Bedarf mit Peroxiden (z.B. MCPBA (Nebenreaktionen zu Epoxiden sind bei ungesättigten Verbindungen möglich)) oder chemoselektiv mit H₂O₂ unter Ammoniumpolymolybdat-Katalyse ((NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O) durchgeführt werden. Bei der Oxidation ist allgemein zu beachten, daß zunächst eine exotherme Reduktion vom Thioether zum entsprechenden Sulfoxid erfolgt, und erst anschließend eine endotherme Reduktion zum gewünschten Sulfon. Dies kann leicht zu Produktgemischen führen.

4) Anwendung und Ausblick

Die modifizierte Julia-Olefinierung hat sich rasant zu einer der wichtigsten Methoden zur fortgeschrittenen Fragmentverknüpfung entwickelt und viele weitere Anwendungsbeispiele könnten in der nahen Zukunft beschrieben werden. Besonders bei der Synthese von konjugierten 1,2-disubstituierten Alkenen in komplexen Naturstoffen hat sich die Julia-Olefinierung sowohl als BT-, wie auch PT-Variante als sehr nützlich erwiesen. Exzellente Kompatibilität mit weiteren funktionellen Gruppen, in Verbindung mit Möglichkeit zur Steuerung der Stereoselektivität über Lösungsmittel-, Basen- und Heterocycluseffekte summieren sich zu einer, in der Durchführung einfachen Eintopfreaktion. Weitere Untersuchungen der mechanistischen Effekte werden eine zusätzliche Verbesserung in Stereoselektivität und Effektivität bringen.

Als kleinen Einblick in die Anwendung ist an dieser Stelle noch ein Ausschnitt aus einer Totalsynthese des *ent*-Lasonolid A (**50**) gezeigt. Hierbei handelt es sich um das unnatürliche Enantiomer eines zytotoxischen Makrolids, welches aus karibischen Flachwasser-Schwämmen gewonnen werden kann.

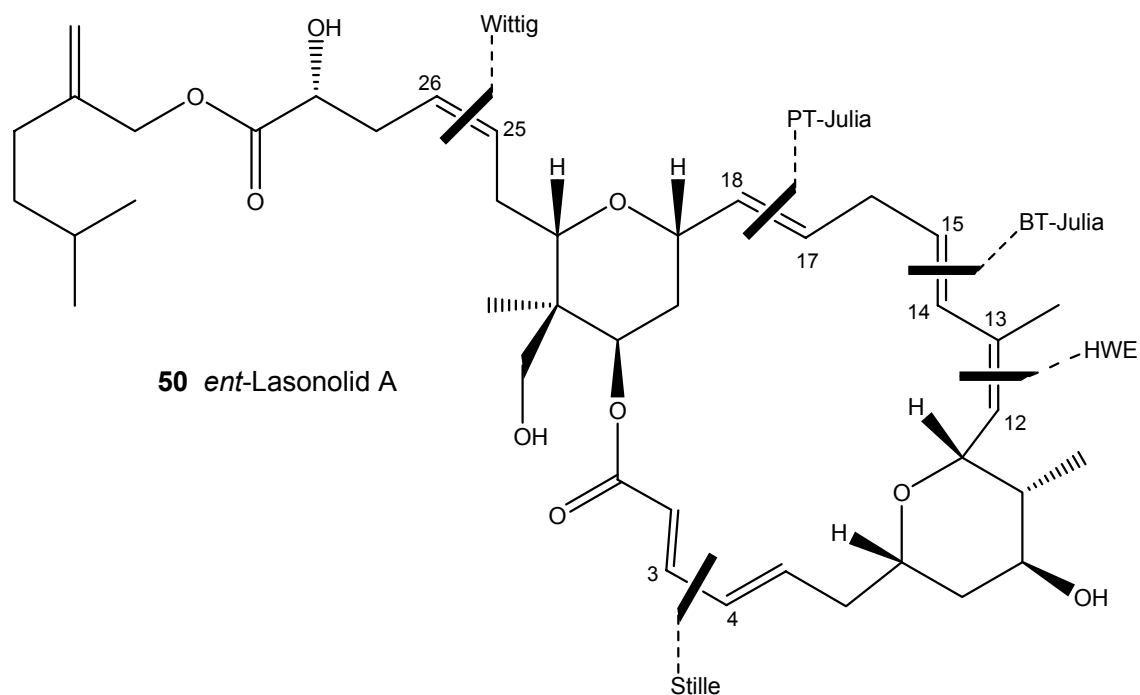
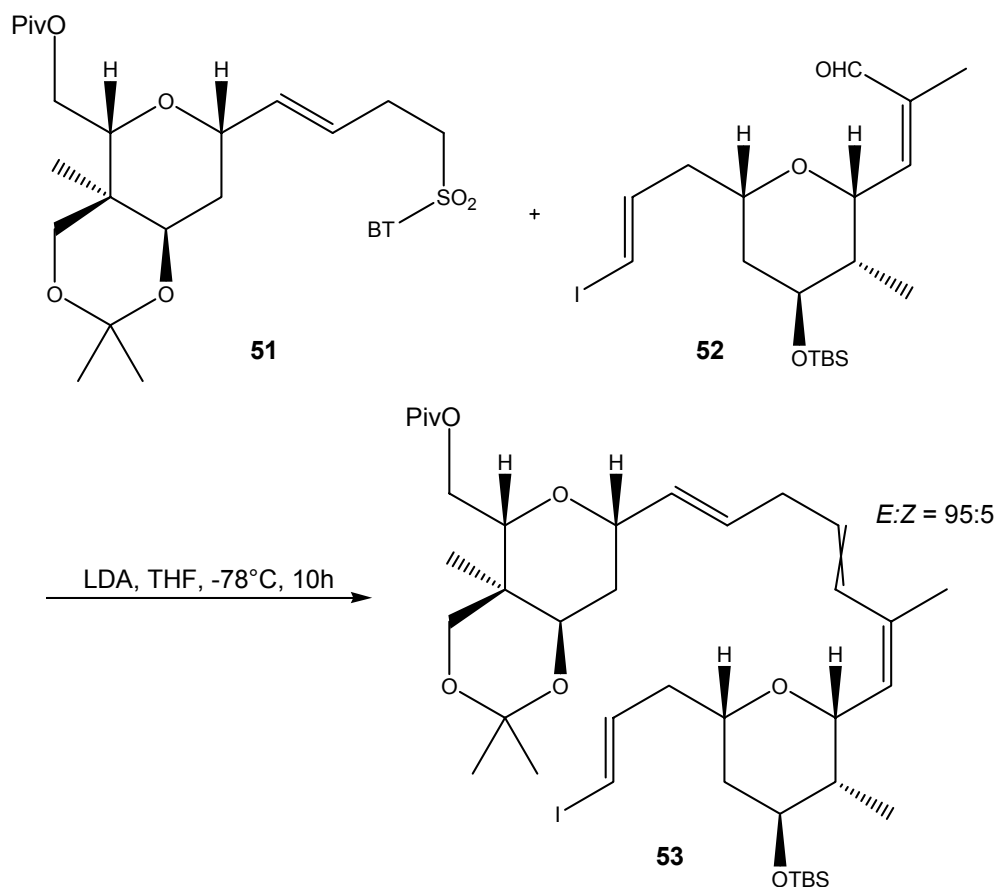


Abbildung 4.1 Strategische Bindungen zur Synthese von **50**

Die Reaktion zur Knüpfung der C14-C15-Bindung (konjugiertes 1,2-disubstituiertes (*E*)-Alken) soll hier exemplarisch gezeigt werden (siehe **Schema 4.1**). Dazu wurde BT-Sulfon **51** in THF bei -78°C mit LDA deprotoniert, anschließend mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **52** bei ebenfalls -78°C umgesetzt und langsam auf RT erwärmt. Man erhielt das gewünschte Produkt **53** nach 10 Stunden, mit einer Ausbeute von 70 % und einem beeindruckenden *E:Z*-Verhältnis von 95:5.



Schema 4.1 Auszug aus der Totalsynthese von **50**

5) Zusammenfassung

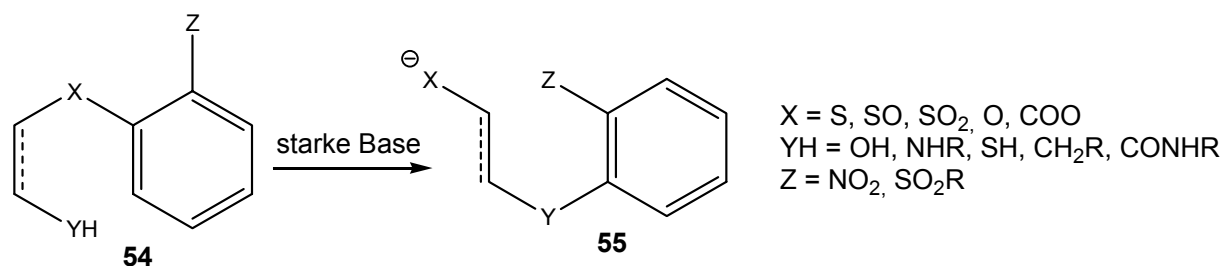
Wie bereits erwähnt bilden die verschiedenen Varianten der Julia-Olefinierung je nach Wahl von Substituenten und Reaktionsbedingungen auch in komplexeren Synthesen eine sehr gute Möglichkeit Olefine stereoselektiv darzustellen. In der folgenden Tabelle soll noch einmal ein kurzer Überblick über die unterschiedlichen Selektivitäten und deren Abhängigkeiten gegeben werden.

Tabelle 4.1 Überblick über die Stereoselektivitäten der einzelnen Julia-Varianten

Variante	R ¹ (am Sulfonyl)	R ² (am Aldehyd)	E:Z	Beispiel (Schema)
klassisch	aliphatisch	aliphatisch	$E \gg Z$	80:20 bis 99:1 (2.1)
BT	aliphatisch	aliphatisch	$E \approx Z$	49:51 (3.3)
BT	β, γ -ungesättigt	aliphatisch	$E < Z$	23:77 (3.6)
BT	aliphatisch	allyl-, aromatisch	$E \gg Z$	99:1 (3.8)
BT	β, γ -ungesättigt	allyl-, aromatisch	<i>komplex</i>	-
PYR	β, γ -ungesättigt	aliphatisch	$E \ll Z$	10:90 (3.10)
PYR	aliphatisch	allyl-, aromatisch	$E \ll Z$	17:83 (3.11)
PT	aliphatisch	aliphatisch	$E \gg Z$	bis 99:1 (3.12)
PT	β, γ -ungesättigt	aliphatisch	$E > Z$	67:33 (3.15)
TBT	β, γ -ungesättigt	aliphatisch	$E \ll Z$	4:96 (3.15)

6) Anhang

Bei der Smiles-Umlagerung findet eine intramolekulare nukleophile aromatische Substitution in alkalischer Lösung statt. Dies führt zu einer Wanderung eines aromatischen Systems von einem Heteroatom zu einem anderen. Die C₂-Einheit, welche die beiden Heteroatome X und Y trägt ist für gewöhnlich Teil eines aromatischen Systems, kann jedoch auch aliphatisch sein.



Schema 6.1 Smiles-Umlagerung

Mit $\text{X}=\text{SO}_2$, $\text{Y}=\text{O}$ und Z als Bestandteil des Heteroarylteils ist dies genau die Umwandlung von **13** zu **15** in **Schema 3.1**.

7) Abkürzungsverzeichnis

aliph.	-	aliphatisch
aromat.	-	aromatisch
BT	-	Benzothiazol-2-yl
DEAD	-	Diethylaceticarbonsäureester
DME	-	1,2-Dimethoxyethan
DMPU	-	N,N'-Dimethylpropylenharnstoff
h	-	Stunde
Het	-	Heteroaryl
HMPA	-	Hexamethylphosphorsäuretriamid
KHMDS	-	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	-	Lithiumdiisopropylamid
MCPBA	-	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
NaHMDS	-	Natriumhexamethyldisilazid
<i>n</i> -BuLi	-	<i>n</i> -Butyllitium
OTIPS	-	Oxatriisopropylsilan
PYR	-	Pyridin-2-yl-sulfonate
PT	-	1-Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl
RT	-	Raumtemperatur
TBS	-	Tributylsilan
TBT	-	1- <i>tert</i> -Butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl
THF	-	Tetrahydrofuran
ÜZ	-	Übergangszustand
vgl.	-	vergleiche
vinyl.	-	vinylisch
z.B.	-	zum Beispiel

8) Literaturverzeichnis

- [1] Paul R. Blakemore, „The modified Julia olefination: alkene synthesis via the condensation of metallated heteroaryalkylsulfones with carbonyl compounds“, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **2002**, 2563-2585
- [2] Scott Peterson, “Overview of the Julia-Kocienski Olefination”, Evans’ Group Literature Seminar, **2003**, http://daecr1.harvard.edu/pdf/smnr_2003-2004_Peterson_Scott.pdf
- [3] Brückner, “Reaktionsmechanismen”, Spektrum Akademischer Verlag, 2. aktualisierte Auflage, **2002**, 480-482